

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLOPİS 75 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Klopidogrel bisülfat (75 mg Klopidogrel baz'a eşdeğer) 97.87 mg

Yardımcı maddeler:

Susuz laktoz 78.13 mg

Gliserol dibehenat 8.25 mg

“Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız”.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Pembe renkte, yuvarlak, bikonveks şeklinde, bir tarafı ‘I’ işaretli, 9.0 mm çapında film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

KLOPİS’in trombotik olayların azaltılmasında endikasyonu aşağıdaki gibidir:

- Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü, inme ya da yerleşik periferik arter hastalığı

Kısa süre önce miyokard infarktüsü (Mİ), inme geçiren veya yerleşmiş periferik arter bozukluğu yaşayan hastalarda, yeni bir iskemik inme (fatal ya da değil), yeni Mİ (fatal ya da değil) ve diğer vasküler ölümlerin azaltılmasında endikedir.

- Akut koroner sendrom

İlaç tedavisi ve perkutan koroner girişim (stent ile veya değil) ya da koroner arter bypass cerrahisi (CABG) uygulanacaklar dahil akut koroner sendrom (kararsız anjina/non-Q dalgası Miyokard infarktüsü) hastalarında, kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ya da inmenin

kombine sonlanım oranının yanısıra kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü, inme ya da refraktör iskeminin kombine sonlanım oranının azaltılmasında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Kısa süre önce geçirilmiş miyokard infarktüsü, inme ya da periferik arter hastalığı olanlarda KLOPİS günde bir kez 75 mg verilmelidir.

Akut koroner sendrom:

Akut koroner sendromlu hastalarda (kararsız anjina/non-Q dalgası miyokard infarktüsü), başlangıçta KLOPİS 300 mg'lık tek bir yükleme dozu verilmeli ve sonrasında günde bir kez 75 mg ile tedaviye devam edilmelidir. Asetilsalisilik asit (75 mg-325 mg, günde bir kez) KLOPİS ile birlikte başlanmalı ve kombine kullanımına devam edilmelidir. CURE çalışmasında Akut Koroner Sendrom'lu hastaların çoğu akut olarak heparin de kullanmıştır

Uygulama şekli

Ağız yolundan alınır.

KLOPİS yemekle birlikte ya da yemekten ayrı olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Renal hastalığı olanlarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda kullanılmaz.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak bazı yaşlı hastaların daha hassas oldukları göz ardı edilmemelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

KLOPİS şu durumlarda kontrendikedir:

- İlacın hammaddesine ya da ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık var ise
- Peptik ülser ya da intrakraniyal kanama gibi aktif patolojik kanama var ise
- Ciddi karaciğer hastalığı var ise
- Laktasyon döneminde iseniz (Bkz. 4.6 Gebelik ve Laktasyonda kullanım)

KLOPİS kullanılmamalıdır.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Trombotik trombositopenik purpura (TTP)

Bazen kısa bir süre (<2 hafta) ilaca maruz kalıdıktan sonra olmak üzere nadiren KLOPİS kullanımından sonra TTP bildirilmiştir. TTP, hızlı tedavi gerektiren ciddi bir durumdur. Trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi (periferik lekelerde görülen şistositler [parçalamış RBC'ler]), nörolojik bulgular, renal fonksiyon bozukluğu ve ateş ile karakterize olur. TTP KLOPİS ile tedavi edilen 17.500 hastanın dahil olduğu klinik çalışmalar sırasında görülmemiştir. Ancak ilacın piyasaya sürülmesinden sonra dünya çapında edinilen tecrübelerde TTP milyon hastada dört vaka oranında ya da milyon hasta-yılda 11 vaka oranında rapor edilmiştir.

Kanama

KLOPİS kanama süresini uzattığı için travma, cerrahî müdahale ya da diğer patolojik koşullar nedeniyle yüksek miktarda kanama tehlikesi (özellikle de gastrointestinal ve intraoküler) taşıyan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Eğer bir hastaya acil olmayan bir cerrahî girişim

yapılacaksa ve antitrombotik etki istenmiyorsa, müdahaleden 5 gün önce KLOPİS kullanımına son verilmelidir.

Tedavi süresi içinde şüphelenilen bu tür klinik semptomlar ortaya çıkarsa, kanama ve istenmeyen hematolojik etkiler nedeniyle kan sayımı ve/veya diğer uygun testler hızla değerlendirilmelidir.

KLOPİS'i, ASA, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, heparin, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri veya trombolitiklerle birlikte alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Gİ Kanama

CAPRIE çalışmasında, gastrointestinal kanama asetilsalisilik asit kullanımında %2,7, KLOPİS kullanımında %2,0 oranında görülmüştür. CURE çalışmasında büyük gastrointestinal kanama görülme sıklığı %1,3'e karşılık %0,7 olmuştur (sırasıyla KLOPİS + asetilsalisilik asit ve plasebo + asetilsalisilik asit). KLOPİS, kanamaya eğilimli lezyonları (örneğin ülser) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu tür lezyonlara yol açabilecek ilaçlar, KLOPİS alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Hepatik Yetmezliği Olan Hastalarda Kullanım

Kanama diyatezi olabilecek, orta şiddette hepatik hastalığı olan hastalarda klinik tecrübe kısıtlıdır. Bu hasta grubunda KLOPİS dikkatle kullanılmalıdır.

Renal Yetmezliği Olan Hastalarda Kullanım

Ağır renal yetmezliği olan hastalarda klinik tecrübe kısıtlıdır. Bu hasta grubunda KLOPİS dikkatle kullanılmalıdır.

KLOPİS, 78.13 mg susuz laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

KLOPİS, 8.25 mg gliserol dibehenat ihtiva eder. Bu madde doz başına 10 gram üzerinde kullanıldığında baş ağrısı, mide bulantısı ve ishale sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit, KLOPİS'in ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini değiştirmemiştir. Asetilsalisilik asitin günde iki kez 500 mg'lık dozda ve bir gün boyunca birlikte kullanılması, kanama süresinde KLOPİS'in yol açtığı uzamayı belirgin biçimde artırmamıştır. KLOPİS, asetilsalisilik asitin kolajen ile indüklenen trombosit agregasyonunun üzerine olan etkisini artırmıştır. Dolayısıyla ASA ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. KLOPİS ve asetilsalisilik asit bir yıla kadar olan sürelerde birlikte kullanılmıştır.

Heparin

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen bir çalışmada KLOPİS, heparin dozunun değiştirilmesini gerektirecek ya da heparin'in koagülasyona etkisini değiştirecek bir etki yapmamıştır. KLOPİS'in heparin'le birlikte kullanılması, ilacın trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini değiştirmemiştir. Klopidoğrel ile heparin arasında kanama riskinin artmasına yol açan bir farmakodinamik etkileşim olasıdır. Dolayısıyla, klopidoğrel ile heparinin birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Nonstroidal Antienflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

Naproksen kullanan sağlıklı gönüllülerde, birlikte verilen KLOPİS, artan okült gastrointestinal kan kaybıyla ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, diğer NSAİİ'ler ile yapılan çalışmaların bulunmaması nedeniyle, gastrointestinal kan kaybı riskinin bütün NSAİİ'ler ile artıp artmayacağı bilinmemektedir. Dolayısıyla, NSAİİ'ler ve KLOPİS birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Varfarin

Artan kanama riski nedeniyle varfarin'le KLOPİS birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir.

Trombolitikler:

Klopidoğrel, fibrin veya non-fibrin spesifik trombolitik ajanlar ve heparinlerin birlikte kullanımı, akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda değerlendirilmiştir. Klinik olarak anlamlı kanama insidansı, trombolitik ajanlar ve heparin ile birlikte ASA kullanımında

gözlenen ile aynıdır. Bununla beraber klopidogrelin trombolitik ajanlarla birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır (Bakınız 4.4 Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler) .

Birlikte Kullanılan Diğer İlaçlar

KLOPİS atenolol'le, nifedipin'le ya da ikisiyle birlikte kullanıldığında klinik olarak önemli farmakodinamik etkileşimler gözlemlenmemiştir. KLOPİS'in farmakodinamiği fenobarbital, simetidin ya da östrojen'le birlikte kullanıldığında anlamlı biçimde etkilenmemiştir.

Digoksin'in ve teofilin'in farmakokinetikleri KLOPİS ile birlikte kullanıldıklarında değişmemiştir.

In vitro yüksek konsantrasyonlarda KLOPİS P₄₅₀ (2C9)'u inhibe eder. Bu nedenle klopidogrel fenitoin, tamoksifen, tolbutamid, varfarin, torsemid, fluvastatin ve pek çok non-steroidal antiinflatuar ajan'ın metabolizması ile etkileşime girebilir, ama bu etkileşimlerin derecesini tespit etmek için veri yoktur. Bu ilaçların herhangi biri KLOPİS ile birlikte kullanılacaksa dikkat edilmelidir.

Klinik çalışmalarda hastalar KLOPİS ile beraber çeşitli ilaçlar kullanmışlardır. Bu ilaçlar arasında diüretikler, beta-blokerler, angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri, kolesterol düşürücü ajanlar, koroner vazodilatörler, antidiyabetik ajanlar (insülin dahil), antiepileptik ajanlar, hormon replasman tedavisi, heparin'ler (fraksiyone edilmemiş ve LMWH) ve GPIIb/IIIa antagonistleri vardır ve klinik olarak önemli etkileşimleri olduğuna dair veri yoktur. Oral antikoagülanlar, çalışma dışı anti-platelet ilaçlar ve kronik NSAİİ'lerin alınmasına CURE çalışmasında izin verilmemiştir. Bu nedenle KLOPİS ile birlikte kullanımları hakkında bilgi mevcut değildir.

Kedi tırnağı, dong quai bitkisi, evening feverfew bitkisi, sarımsak, zencefil, gingo, kıvılcık yonca, atkestanesi, yeşil çay, ginseng antiplatelet aktiviteye sahip oldukları için dikkatli kullanılmalıdır

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon:

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontraseptiyon)

Klopidogrel için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Tedbir olarak, klopidogrel'in gebelik sırasında kullanılmaması önerilir.

Gebelik dönemi

Yapılan hayvan çalışmalarında fertilité ya da fetus üzerinde olumsuz bir etki saptanmamış olmakla birlikte, insanlar üzerinde yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmadığından KLOPİS gebelikte ancak gerekiyorsa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Klopidogrel'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar KLOPİS'in ve/veya metabolitlerinin sütle atıldığını göstermiştir.

KLOPİS, laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneđi/fertilité

KLOPİS'in, oral yoldan alınan günlük 400 mg/kg'lık dozlara kadar (mg/m² bazında insanlar için tavsiye edilen dozajın 52 katı) erkek ve dişi sıçanlarda üreme yeteneğini etkilemediği görülmüştür.

Sıçanlarda ve tavşanlarda 500 ve 300 mg/kg/gün'lük dozlarda (sırasıyla mg/m² bazında insanlar için tavsiye edilen dozajın 65 ve 78 katı) yürütölen üreme çalışmaları KLOPİS'e bağlı olarak fertilité bozukluğu ya da fetotoksisite oluşmadığını ortaya koymuştur.

4.7. Araç ve makine kullanma üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisine dair bilgi yoktur.

4.8. İstenmeyen Etkiler

KLOPİS kullanımıyla ilişkilendirilen ve klinik çalışmalarda gözlenmiş advers etkiler aşağıda yer almaktadır.

Advers etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($\leq 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Üriner sistem enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Kanama, (majör, minör), kaşıntı, burun kanaması, hematom, anemi

Yaygın olmayan: Agranülositoz, aplastik anemi, granülositopeni, hipokromik anemi, lökopeni, pansitopeni, trombositopeni, trombotik trombositopenik purpura

Seyrek: Nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyon, anaflaktoid reaksiyon, anjiyoödem

Yaygın olmayan: Ateş, hipersensitivite, seum hastalığı, Steven-Johnson sendromu

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Hiperkolesterolemi, gut, hiperürisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, depresyon, yorgunluk, genel ağrı, ateş, uykusuzluk, baş dönmesi, sıkıntı

Yaygın olmayan: Konfüzyon, hallüsinasyon,

Seyrek: Kafa içi kanama

Göz hastalıkları

Yaygın: Katarak, konjoktivit

Yaygın olmayan: Oküler hemoraji

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Göğüs ağrısı, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, çarpıntı, senkop

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Ödem, hipertansiyon

Yaygın olmayan: Vaskülit

Solunum sistemi, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne, rinit, bronşit, öksürük, Flu-like sendromu

Yaygın olmayan: Bronkospazm, hemoptizi, hemotoraks, pulmoner hemoraji, interstisyel pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Karın ağrısı, kusma, dispepsi, gastrit, kabızlık, kabızlık, , kusma

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, ishal, bulantı, stomatitis, tat bozuklukları, iskemik nekroz, retroperitoneal kanama, gastrointestinal kanama

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma

Yaygın olmayan: Akut karaciğer yetmezliği, bilirubinemi, yağlı karaciğer, hepatit, pankreatitis

Deri ve deri altı hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı, ekzema

Yaygın olmayan: Büllöz döküntü, eritem multiform, liken planus, makülopapüler döküntü, purpura, toksik epidermal nekroz, ürtiker

Kas-iskelet sistemi hastalıkları

Yaygın: Artralji, sırt ağrısı, artrit, bacak krampı, nöralji, parestezi, güçsüzlük hissi

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın : Sistit

Yaygın olmayan: Hematüri

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bir doz aşımı vakası bildirilmiştir. 34 yaşındaki bir kadın 1.050 mg'lık tek bir KLOPİS dozu (75 mg'lık standart tabletlerden 14 tanesine eşdeğer miktarda) almıştır. Bu vakada yan etki görülmemiştir. Herhangi bir özel terapi uygulanmamış ve hasta bir olumsuzluk yaşamadan iyileşmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde, oral yoldan 600 mg'lık (75 mg'lık standart tabletlerden 8 tanesine eşdeğer miktarda) tek bir doz KLOPİS alındıktan sonra herhangi bir olumsuz olay bildirilmemiştir. Kanama süresi 1,7 oranında uzamış olup, bu oran 75 mg'lık günlük terapötik KLOPİS dozunun alınması sonrasında gözlenen kanama süresi uzama oranına yakındır.

Oral yoldan alınan 1.500 ya da 2.000 mg/kg'lık tek bir KLOPİS dozu farelerde ve sıçanlarda ölümcül iken, babunlar için bu miktar 3.000 mg/kg olarak gözlemlenmiştir. Akut toksisite semptomları, kusma (babunlarda) ve bitkinlik, soluk almada zorluk ve gastrointestinal kanamadır (bütün türlerde).

Klopidogrel'in farmakolojik etkinliğine karşı bir antidot bulunmamaktadır. Uzamış kanama zamanını hızla düzeltmek gerektiğinde, klopidogrel'in etkilerini trombosit transfüzyonu tersine çevirebilir.

5. Farmakolojik Özellikler**5.1. Farmakodinamik Özellikler**

Farmakoterapötik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Heparin dışındaki trombosit agregasyon inhibitörleri

ATC kodu: B01A C04

Klopidogrel bir trombosit agregasyonu inhibitörüdür. Trombosit fonksiyonunu inhibe eden çeşitli ilaçların, inme ya da geçici iskemik atak, miyokard infarktüsü, kararsız anjina ya da

vasküler bypass veya anjiyoplasti gereken durumlar gibi yerleşmiş kardiyovasküler aterosklerotik hastalığı olanlarda morbid olayları azalttığı gösterilmiştir. Bu da, trombositlerin bu olayların başlangıcında ya da gelişiminde pay sahibi olduklarına ve trombosit işlevinin inhibe edilmesinin bu olayların görülme sıklığını azaltabileceğine işaret etmektedir.

Klopidogrel seçici olarak adenosin difosfat'ın (ADP) trombosit reseptörüne bağlanmasını ve bunun sonucunda da ADP'nin aracı olduğu glikoprotein GPIIb/IIIa kompleksinin aktivasyonunu inhibe ederek trombosit agregasyonunda inhibitör rolü oynar. Trombosit agregasyonunu inhibe etmek için klopidogrel'in biyotransformasyonu gereklidir ama ilacın aktivitesinden sorumlu olan bir aktif metabolit izole edilememiştir. Klopidogrel aynı zamanda, serbest bırakılan ADP tarafından aktive edilen trombositlerin amplifikasyonunu durdurarak ADP dışındaki agonistler tarafından başlatılan agregasyonu da inhibe eder. Klopidogrel fosfodiesteraz aktivitesini inhibe etmez.

Klopidogrel, trombosit ADP reseptörünü geriye dönüşümsüz değiştirerek etki yapar. Bunun sonucunda klopidogrel'e maruz kalan trombositler ömürlerinin geri kalanında da aynı etkinin altında kalırlar.

Trombosit agregasyonunun doza bağlı inhibisyonu klopidogrel'in oral tek doz olarak alınmasından 2 saat sonra görülebilir. 75 mg'lık klopidogrel gün içindeki tekrarlayan dozları ADP'nin neden olduğu trombosit agregasyonunu ilk günden başlayarak inhibe edebilir ve inhibisyon 3. ile 7. günler arasında kararlı bir hal alır. Kararlı halde 75 mg'lık klopidogrel'in bir dozu uygulandığında görülen ortalama inhibisyon düzeyi, günlük %40 ile %60 arasındadır. Trombosit agregasyonu ve kanama süresi, genellikle tedavi kesildikten sonraki 5 gün içinde yavaş yavaş alt sınır değerlerine döner.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Klopidogrel bir trombosit agregasyonu inhibitörüdür.

Emilim:

75 mg'lık klopidogrel tekrarlayan dozlarda oral alımında hızla absorbe edilir. Klopidogrel'in öğünlerle birlikte alınması biyoyararlanımını önemli ölçüde etkilemez. Klopidogrel ile

ilintili metabolitlerin idrarla atılma oranına göre, absorpsiyon en az %50'dir.

Dağılım:

Dolaşımdaki ana metabolit doruk plazma düzeyine (yaklaşık 3 mg/L) ilacın alınmasından yaklaşık 1 saat sonra ulaşılır. 50 ile 150 mg klopidogrel doz aralığında, dolaşımdaki ana metabolitin farmakokinetiği lineerdir (plazma konsantrasyonları, doz artışına paralel olarak artar).

Klopidogrel ve dolaşımdaki ana metaboliti, *in vitro* olarak insan plazma proteinlerine geri dönüşümlü olarak bağlanır (sırasıyla %98 ve %94 oranlarında). *In vitro* bağlanma, 100 µg/mL'ye kadar olan konsantrasyonlarda doygunluğa ulaşmaz.

Klopidogrelin ağızdan alınan 75 mg'lık tekrarlayan dozlarının iki saat sonrasında itibaren trombosit inhibe edici etkisi olmayan ana maddenin plazma konsantrasyonları çok düşüktür ve genellikle ölçülebilir miktarın altındadır (0,00025 mg/L).

Biyotransformasyon:

Klopidogrel büyük oranda karaciğer tarafından metabolize edilir. Dolaşımdaki ana metaboliti karboksilik asit türevidir ve trombosit agregasyonuna herhangi bir etkisi yoktur. Plazmada dolaşımda olan ilaçla ilgili maddelerin %85'ini bu bileşik temsil eder.

Klopidogrelin *in vitro* ve *in vivo*, karboksiliklerine ve türevlerine hidrolizi hızlı olur. Plazmada ve idrarda karboksilik ve türevinin glukuroniti de gözlemlenir.

Eliminasyon:

İnsanlarda, karbon 14'le işaretlenen klopidogrel, oral yoldan bir doz olarak alındıktan sonra ilacın yaklaşık %50'si idrarla ve yaklaşık %46'sı da ilacın kullanılmasından sonraki 5 gün içinde dışkı ile vücuttan atılır. Dolaşımdaki ana metabolitin eliminasyon yarı ömrü tek ve tekrarlayan defalar alınmasından sonra 8 saattir. Radyoaktif işaretlenmiş ilacın yaklaşık %2'si, 11 günlük bir yarılanma ömrü ile trombositlere kovalent olarak bağlanır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Lineer farmakokinetik gösterir.

Hastalarda karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Dolaşımdaki ana metabolitin plazma konsantrasyonları, sağlıklı genç gönüllülere kıyasla yaşlılarda (≥ 75 yaş) kayda değer ölçüde yüksektir ama bu yüksek plazma düzeyleri trombosit agregasyonunda ve kanama sürelerindeki farklılıklarla ilişkilendirilmemiştir. Yaşlılar için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Böbrek Yetmezliği:

75 mg'lık KLOPİS tekrarlayan günlük dozlarından sonra dolaşımdaki ana metabolitin plazma düzeyleri ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 5 ile 15 ml/L arası), orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klerensi 30 ile 60 ml/L arası) ya da sağlıklı kişilere kıyasla belirgin biçimde düşüktür. Her ne kadar ADP'nin yol açtığı trombosit agregasyonu sağlıklı gönüllülerdekinden daha düşük olsa da (%25), kanama süresinin uzaması günde 75 mg klopidogrel alan sağlıklı gönüllülerdekine benzerdir.

Cinsiyet:

Erkeklerde ve kadınlarda, dolaşımdaki ana metabolitin plazma düzeylerinde kayda değer bir farklılık gözlemlenmemiştir. Erkekler ve kadınlar arasındaki küçük bir kıyaslama çalışmasında, ADP'nin neden olduğu trombosit agregasyonu inhibisyonunun kadınlarda daha az olduğu gözlemlenmiş, ancak kanama sürelerinin uzamasında bir fark görülmemiştir. Daha büyük, kontrollü bir klinik çalışmada (İskemik Olay Riski Taşıyan Hastalarda Klopidogrel-Asetilsalisilik Asit; CAPRIE), klinik olaylar, diğer yan etkiler ve anormal klinik laboratuvar parametreleri görülme sıklığı erkeklerde ve kadınlarda aynı orandadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klopidogrel, insanlar için tavsiye edilen 75 mg/gün'lük uygulamanın oluşturduğu plazma düzeyinin 26 katından fazlasına karşılık gelen 77 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda, 78 hafta farelere ve 104 hafta sıçanlara verildiğinde tümör oluştuğuna dair bir bulgu yoktur.

Klopidogrel, yapılan dört *in vitro* teste (8Ames testi, sıçan hepatositlerinde DNA onarım testi, Çin hamsterlarının fibroblastlarında gen mutasyonu analizi ve insan lenfositlerinde metafaz

kromozomu analizi) ve bir in vivo teste (fareler üzerinde oral yoldan yapılan mikronükleus testi) göre genotoksik değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

- Susuz laktoz
- Mikrokristalin selüloz
- Krospovidon (Tip A)
- Gliserol dibehenat
- Talk

Film kaplama:

- Polivinil alkol
- Talk
- Titanyum dioksit
- Makrogol 3350
- Lesitin (E322)
- Kırmızı demir oksit (E172)
- Saf su*
- *Nihai üründe bulunmaz.

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3 Raf ömrü

Önerilen raf ömrü: 36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu blister ambalajlarda.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

FAKO İLAÇLARI A.Ş.

Büyükdere Cad. No: 205

34394 Levent/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

128/17

9. İLK RUHSAT/RUHSATIN YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.06.2009

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

-